

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Atomoxetin Actavis 10 mg hörð hylki.  
Atomoxetin Actavis 18 mg hörð hylki.  
Atomoxetin Actavis 25 mg hörð hylki.  
Atomoxetin Actavis 40 mg hörð hylki.  
Atomoxetin Actavis 60 mg hörð hylki.  
Atomoxetin Actavis 80 mg hörð hylki.  
Atomoxetin Actavis 100 mg hörð hylki.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur atomoxetínhydróklóríð sem jafngildir 10 mg af atomoxetíni.  
Hvert hylki inniheldur atomoxetínhydróklóríð sem jafngildir 18 mg af atomoxetíni.  
Hvert hylki inniheldur atomoxetínhydróklóríð sem jafngildir 25 mg af atomoxetíni.  
Hvert hylki inniheldur atomoxetínhydróklóríð sem jafngildir 40 mg af atomoxetíni.  
Hvert hylki inniheldur atomoxetínhydróklóríð sem jafngildir 60 mg af atomoxetíni.  
Hvert hylki inniheldur atomoxetínhydróklóríð sem jafngildir 80 mg af atomoxetíni.  
Hvert hylki inniheldur atomoxetínhydróklóríð sem jafngildir 100 mg af atomoxetíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Hart hylki

Atomoxetin Actavis 10 mg hylki: Hart hylki, stærð 4 (14,3 mm x 5,31 mm), hvítt ógegnsætt, með áletruninni „A910“ með svörtu bleki.

Atomoxetin Actavis 18 mg hylki: Hart hylki, stærð 3 (15,9 mm x 5,82 mm), gyllt ógegnsætt (lok) og hvítt ógegnsætt (botn) með áletruninni „A918“ með svörtu bleki.

Atomoxetin Actavis 25 mg hylki: Hart hylki, stærð 3 (15,9 mm x 5,82 mm), blátt ógegnsætt (lok) og hvítt ógegnsætt (botn) með áletruninni „A925“ með svörtu bleki.

Atomoxetin Actavis 40 mg hylki: Hart hylki, stærð 2 (18 mm x 6,35 mm), blátt ógegnsætt með áletruninni „A940“ með svörtu bleki.

Atomoxetin Actavis 60 mg hylki: Hart hylki, stærð 2 (18 mm x 6,35 mm), blátt ógegnsætt (lok) og gyllt ógegnsætt (botn) með áletruninni „A960“ með svörtu bleki.

Atomoxetin Actavis 80 mg hylki: Hart hylki, stærð 1 (19,4 mm x 6,91 mm), brúnt ógegnsætt (lok) og hvítt ógegnsætt (botn) með áletruninni „A980“ með svörtu bleki.

Atomoxetin Actavis 100 mg hylki: Hart hylki, stærð 0 (21,7 mm x 7,65 mm), brúnt ógegnsætt með áletruninni „A900“ með svörtu bleki.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Atomoxetin Actavis er ætlað til meðhöndlunar á ofvirkni með athyglisbresti (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)) hjá börnum, 6 ára eða eldri, hjá unglingum og hjá fullorðnum sem hluti af heildarmeðferð. Meðferð verður að hefja af lækni með sérþekkingu á meðhöndlun ADHD, svo sem barnalækni, barna- og unglिंगageðlækni eða geðlækni. Sjúkdómsgreining skal gerð samkvæmt gildandi DSM-viðmiðum eða leiðbeiningum í ICD.

Hjá fullorðnum þarf að staðfesta að einkenni ADHD, sem voru til staðar í æsku, séu enn til staðar. Mat þriðja aðila er ákjósanlegt og ekki á að hefja meðferð með Atomoxetin Actavis ef staðfesting á einkennum ADHD í æsku liggur ekki fyrir. Ekki er hægt að greina ADHD eingöngu á tilvist eins eða fleiri einkenna. Sjúklingar þurfa að vera með ADHD sem er a.m.k. miðlungi alvarlegt eins og sést af a.m.k. miðlungi mikilli röskun á virkni við a.m.k. tvenns konar aðstæður (t.d. félagslegri, menntunarlegri og/eða starfrænni virkni), sem hefur áhrif á marga þætti daglegs lífs, samkvæmt klínísku mati.

#### Viðbótarupplýsingar um örugga notkun lyfsins:

Heildarmeðferð samanstendur venjulega af sálfræðimeðferð, fræðslu og félagslegri meðferð og beinist að því að skapa stöðugleika hjá sjúklingum með atferlisheilkenni sem einkennast af langvinnri sögu um einbeitingarörðugleika, athyglisruflun, tilfinningalegum óstöðugleika, hvatvísi, miðlungs til alvarlegri ofvirkni, minniháttar taugafræðilegum einkennum og óeðlilegu heilalínuriti. Náms hæfileikar geta verið eðlilegir eða skertir.

Lyfjameðferð er ekki nauðsynleg fyrir alla sjúklinga með þetta heilkenni og ákvörðunin um lyfjameðferð verður að vera byggð á mjög ítarlegu mati á alvarleika einkenna og röskunar miðað við aldur sjúklingsins og hversu lengi einkennin hafa varað.

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

### Skammtar

#### Skammtar fyrir börn upp að 70 kg

Upphafsskammtur Atomoxetin Actavis á að vera um 0,5 mg/kg á dag. Upphafsskammti á að viðhalda í að lágmarki 7 daga áður en skammtur er aukinn samkvæmt klínískri svörun og þoli. Ráðlagður viðhaldsskammtur er um 1,2 mg/kg/dag (háð þyngd sjúklings og hvaða styrkleikar atomoxetíns eru fánlegir). Enginn ávinningur hefur komið fram af skömmtum stærri en 1,2 mg/kg/dag. Öryggi stakra skammta yfir 1,8 mg/kg/dag og heildarskammts yfir 1,8 mg/kg/dag hefur ekki verið metið kerfisbundið. Í sumum tilfellum getur verið viðeigandi að halda meðferð áfram eftir að sjúklingur er orðinn fullorðinn.

#### Skammtar fyrir börn yfir 70 kg

Upphafsskammtur Atomoxetin Actavis á að vera 40 mg á dag. Upphafsskammti á að viðhalda í að lágmarki 7 daga áður en skammtur er aukinn samkvæmt klínískri svörun og þoli. Ráðlagður viðhaldsskammtur er 80 mg. Enginn viðbótarávinningur hefur komið fram af skömmtum stærri en 80 mg. Ráðlagður hámarksskammtur er 100 mg á dag. Öryggi stakra skammta yfir 120 mg og heildarskammts yfir 150 mg á dag hefur ekki verið metið kerfisbundið.

#### Skammtar fyrir fullorðna

Upphafsskammtur Atomoxetin Actavis á að vera 40 mg á dag. Upphafsskammti á að viðhalda að lágmarki í 7 daga áður en skammtur er aukinn samkvæmt klínískri svörun og þoli. Ráðlagður viðhaldsskammtur er 80 mg til 100 mg á dag. Ráðlagður hámarksskammtur er 100 mg á dag. Öryggi stakra skammta yfir 120 mg og heildarskammts yfir 150 mg á dag hefur ekki verið metið kerfisbundið.

#### Viðbótarupplýsingar um örugga notkun lyfsins:

#### *Skimun fyrir meðferð*

Áður en lyfinu er ávísað er nauðsynlegt að taka niður viðeigandi sjúkrasögu og framkvæma grunnrannsókn á ástandi hjarta og æðakerfis hjá sjúklingi, þ.m.t. mælingu á blóðþrýstingi og hjartsláttartíðni (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### *Samfellt eftirlit*

Reglulega skal fylgjast með ástandi hjarta og æðakerfis og skrá blóðþrýsting og púls eftir hverja skammtaaðlögun og síðan á að minnsta kosti 6 mánaða fresti. Fyrir börn er ráðlagt að skrá þessar niðurstöður á línurit (centile chart). Fyrir fullorðna á að fylgja gildandi leiðbeiningum fyrir háþrýsting (sjá kafla 4.4).

### *Meðferð hætt*

Ekki hefur verið lýst neinum sérstökum fráhrarfseinkennum í rannsóknum. Hætta má notkun atomoxetíns snögglega ef miklar aukaverkanir koma fram; annars má minnka skammta smám saman á hæfilega löngum tíma.

Ekki er víst að halda þurfi meðferð með Atomoxetin Actavis áfram ótímabundið. Endurmeta skal þörf fyrir að halda meðferð áfram lengur en í 1 ár, einkum þegar svörun sjúklingsins er orðin stöðug og viðunandi.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Hjá sjúklingum með miðlungsskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) á að minnka upphafsskammt og marksskammt í 50% af venjulegum skammti. Hjá sjúklingum með mikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) á að minnka upphafsskammt og marksskammt í 25% af venjulegum skammti (sjá kafla 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Altæk útsetning fyrir atomoxetíni var meiri hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi en heilbrigðum sjúklingum (um 65% aukning), en munurinn var enginn þegar útsetning var leiðrétt fyrir skammt í mg/kg. ADHD-sjúklingar með nýrnabilun á lokastigi eða vægari skerðingu á nýrnastarfsemi mega því fá Atomoxetin Actavis í venjulegum skömmtum. Atomoxetín getur aukið háþrýsting hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 5.2).

Um 7% einstaklinga af hvítum kynþætti eru með arfgerð sem veldur því að CYP2D6 ensímið er óvirkt (nefndir slakir CYP2D6 umbrjótar (poor metabolisers)). Hjá sjúklingum með þessa arfgerð er útsetning fyrir atomoxetíni meiri en hjá sjúklingum sem eru með starfhæft ensím. Slakir umbrjótar eru þar af leiðandi í meiri hættu á aukaverkunum (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Íhuga má lægri byrjunarskammt og hægari skammtaaukningu hjá sjúklingum sem vitað er að hafa arfgerð slakra umbrjóta.

#### *Aldraðir*

Notkun atomoxetíns hjá sjúklingum eldri en 65 ára hefur ekki verið metin með kerfisbundnum hætti.

#### *Börn yngri en 6 ára*

Öryggi og verkun Atomoxetin Actavis hjá börnum yngri en 6 ára hafa ekki verið metin. Því á ekki að gefa börnum yngri en 6 ára Atomoxetin Actavis (sjá kafla 4.4).

### Lyfjagjöf

Til inntöku.

Atomoxetin Actavis má taka í einum skammti að morgni, með eða án fæðu. Sjúklingar sem ekki ná viðunandi klínískri svörun (þol [t.d. ógleði eða svefndruna] eða verkun) þegar tekinn er einn Atomoxetin Actavis skammtur á dag gætu haft gagn af því að taka lyfið tvisvar á dag í jöfnum skömmtum að morgni og síðdegis eða snemma kvölds.

Ekki má opna hylkin, og ekki má taka innihaldið úr hylkjunum og taka það með öðrum hætti.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki skal nota atomoxetín með mónóamínóoxidasahemli (MAO-hemli). Ekki skal nota atomoxetín innan minnst tveggja vikna frá því að meðferð með MAO-hemli er hætt. Meðferð með MAO-hemli skal ekki hefja innan tveggja vikna frá því að meðferð með atomoxetíni er hætt.

Ekki skal nota atomoxetín hjá sjúklingum með þrönghornsgláku vegna þess að notkun atomoxetíns var tengd við aukna tíðni ljósopsstækkunar í klínískum rannsóknum.

Ekki skal nota atomoxetín hjá sjúklingum með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma eða eða heilaaðasjúkdóma (sjá kafla 4.4). Alvarlegir hjarta- og æðasjúkdómar geta meðal annars verið alvarlegur háþrýstingur, hjartabilun, slagæðakölkun, hjartaöng, meðfæddur blóðaflfræðilega mikilvægur hjartasjúkdómur, hjartavöðvakvillar, hjartadrep, hjartsláttartruflanir og leiðslutruflanir sem geta verið lífshættulegar (sjúkdómar vegna óeðlilegrar virkni jónaganga). Alvarlegir heilaaðsjúkdómar geta verið meðal annarra slagæðagúlpur eða heilaslag.

Ekki skal nota atomoxetín hjá sjúklingum með krómfíklaæxli eða sögu um krómfíklaæxli (sjá kafla 4.4).

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Sjálfsvígstengd hegðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígstengdri hegðun (sjálfsvígstilraunum og sjálfsvígshugsunum) hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með atomoxetíni. Í tvíblindum klínískum rannsóknum var sjálfsvígstengd hegðun sjaldgæf en kom oft fram hjá börnum og unglingum sem fengu meðferð með atomoxetíni en hjá þeim sem fengu lyfleysu, þar sem engin slík hegðun kom fram. Í tvíblindum klínískum rannsóknum hjá fullorðnum var enginn munur á tíðni sjálfsvígstengdrar hegðunar hjá þeim sem fengu atomoxetín og þeim sem fengu lyfleysu. Fylgjast skal náið með sjálfsvígstengdri hegðun hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir við ADHD.

#### Skyndidauði og undirliggjandi hjartagallar

Tilkynnt hefur verið um skyndileg dauðsföll hjá sjúklingum með hjartagalla sem tóku atomoxetín í venjulegum skömmtum. Þó sumir hjartagallar einir sér auki líkur á skyndidauða, skal aðeins nota atomoxetín með varúð hjá sjúklingum með þekktu hjartagalla og í samráði við hjartasérfræðing.

#### Áhrif á hjarta og æðar

Atomoxetín getur haft áhrif á hjartsláttartíðni og blóðþrýsting. Flestir sjúklingar sem taka atomoxetín verða varir við væga aukningu á hjartsláttartíðni (meðaltal <10 slög á mínútu) og/eða blóðþrýstingshækkun (meðaltal <5 mmHg) (sjá kafla 4.8).

Samt sem áður sýna niðurstöður sem teknar eru úr samanburðarrannsóknum og öðrum klínískum rannsóknum á ADHD að (u.þ.b. 8-12% barna og unglunga og 6-10% fullorðinna upplifa meira áberandi breytingar á hjartsláttartíðni (20 slög á mínútu eða meira) og á blóðþrýstingi (15-20 mmHg eða meira). Greining á gögnum úr þessum klínísku rannsóknum sýndi að hjá um það bil 15-26% barna og unglunga og 27-32% fullorðinna sem upplifðu slíkar breytingar á blóðþrýstingi og hjartsláttartíðni meðan á atomoxetínmeðferð stóð voru breytingarnar viðvarandi eða þær jukust. Langvinnar, stöðugar breytingar á blóðþrýstingi geta hugsanlega haft klínískar afleiðingar svo sem ofstækkun hjartavöðva.

Vegna þessara niðurstaðna skal taka niður nákvæma sjúkrasögu og gera ítarlega lækni-sköðun hjá þeim sjúklingum sem eiga hugsanlega að fá atomoxetínmeðferð til að meta hvort undirliggjandi hjartasjúkdómar eru til staðar og ef slíkt mat bendir til sögu um hjartasjúkdóm eða sjúkdóms skal fá álit sérfræðings.

Ráðlagt er að mæla hjartsláttartíðni og blóðþrýsting og skrá niðurstöður áður en meðferð er hafin, meðan á meðferð stendur, eftir hverja skammtaðlögun og á a.m.k. 6 mánaða fresti eftir það til að greina klínískt marktækar hækkningar. Fyrir börn er ráðlagt að skrá þessar niðurstöður á línurit (centile chart). Fyrir fullorðna á að fylgja gildandi leiðbeiningum fyrir háþrýsting.

Atomoxetín skal ekki nota hjá sjúklingum með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma eða sjúkdóma í heilaeðum (sjá kafla 4.3). Nota skal atomoxetín með varúð hjá sjúklingum með undirliggjandi sjúkdóma sem geta versnað með hækkunum blóðþrýstingi eða aukinni hjartsláttartíðni, eins og sjúklingum með háþrýsting, hraðtakt eða hjarta-, æða- eða heilaeðasjúkdóma.

Sjúklingar sem fá einkenni svo sem hjartsláttarónot, brjóstverk við áreynslu, óvænt yfirlið, mæði eða önnur einkenni sem benda til hjartasjúkdóms meðan á meðferð með atomoxetíni stendur eiga að fara í skoðun hjá sérfræðingi sem fyrst.

Auk þess skal nota atomoxetín með varúð hjá sjúklingum með meðfætt eða áunnið langt QT eða fjölskyldusögu um QT-engingu (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Vegna þess að einnig hefur verið greint frá réttstöðulágþrýstingi skal nota atomoxetín með varúð hjá sjúklingum sem eru með sjúkdóma sem gera þá móttækilega fyrir lágþrýstingi eða eru með sjúkdóma sem tengjast skyndilegum breytingum á hjartsláttartíðni eða blóðþrýstingi.

#### Áhrif á heilaeðar

Meta skal sjúklinga sem eru með viðbótaráhættuþætti tengda sjúkdómum í heilaeðum (eins og sögu um hjarta- og æðasjúkdóma, samhliðanotkun lyfja sem hækka blóðþrýsting) eftir hverja heimsókn með tilliti til teikna og einkenna eftir að meðferð með atomoxetíni er hafin.

#### Áhrif á lifur

Eftir markaðssetningu hefur örsjaldan verið tilkynnt um lifrarskaða, sem lýsir sér með hækkun lifrarendisíma og hækkun gallrauða með gulu. Einnig hefur örsjaldan verið tilkynnt um alvarlegan lifrarskaða, þ.m.t. bráða lifrabilun. Hætta skal meðferð með Atomoxetin Actavis hjá sjúklingum sem fá gulu eða ef niðurstöður úr blóðrannsóknnum benda til lifrarskaða og ekki skal hefja meðferð með lyfinu að nýju.

#### Geðrofs- eða geðhæðareinkenni

Geðrofs- eða geðhæðareinkenni tengd meðferð, t.d. ofskynjanir, hugvilla, oflæti eða æsingur hjá sjúklingum, án fyrri sögu um geðsjúkdóma eða oflæti geta stafað af atomoxetíni í venjulegum skömmtum. Ef slík einkenni koma fram, skal íhuga hvort þau geti stafað af töku atomoxetíns og hvort hætta skuli meðferðinni. Ekki er hægt að útiloka að Atomoxetin Actavis geti aukið einkenni geðrofs eða oflætis sem eru þegar til staðar.

#### Árásargirni, óvild eða geðflökt

Óvild (aðallega árásargirni, mótþróahegðun og reiði) kom oftast fram í klínískum rannsóknum hjá börnum, unglíngum og fullorðnum sem fengu meðferð með atomoxetíni samanborið við þá sem fengu lyfleysu. Geðflökt kom oftast fram í klínískum rannsóknum hjá börnum, sem voru meðhöndluð með atomoxetíni samanborið við þau sem fengu lyfleysu. Fylgjast þarf vel með hvort árásargirni, óvild eða geðflökt komi fram eða versni hjá sjúklingum.

#### Hugsanleg ofnæmistilvik

Þó sjaldgæft sé þá hefur verið tilkynnt um ofnæmistilvik hjá sjúklingum sem taka atomoxetín þar á meðal bráðaofnæmisviðbrögð, útbrot, ofsabjúg og ofsakláða.

#### Krampar

Hætta getur verið á krömpum við notkun atomoxetíns. Hefja skal atomoxetínmeðferð með varúð hjá sjúklingum með sögu um krampa. Ef engin önnur orsök finnst skal íhuga að hætta notkun atomoxetíns hjá sjúklingum sem fá krampa eða ef krampatíðnin eykst.

### Vöxtur og þroski

Fylgjast skal með vexti og þroska barna og unglunga meðan á meðferð með atomoxetíni stendur. Fylgjast skal með sjúklingum á langtímameðferð og íhuga skal að minnka skammta eða stöðva meðferð hjá börnum og unglungum sem vaxa ekki eða þyngjast ekki eðlilega. Klínískar upplýsingar benda ekki til að atomoxetín hafi skaðleg áhrif á vitsmuni eða kynþroska en magn langtímaupplýsinga er takmarkað. Því á að fylgjast vel með sjúklingum sem þurfa langtímameðferð.

### Ný þunglyndis-, kvíða- og vöðvakippatilvik eða versnun ástands sem til staðar er

Í samanburðarrannsókn hjá börnum með ADHD sem einnig voru með langvinna vöðvakippi eða Tourette sjúkdóm, urðu sjúklingar sem fengu atomoxetín ekki varir við versnun á vöðvakippum í samanburði við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í samanburðarrannsókn hjá unglungum með ADHD sem einnig voru með alvarlegt þunglyndi, varð ekki vart við versnum á þunglyndinu hjá þeim sjúklingum sem fengu atomoxetín í samanburði við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í tveimur samanburðarrannsóknum (annarri hjá börnum og hinni hjá fullorðnum sjúklingum) hjá ADHD-sjúklingum, sem einnig voru með kvíðaröskun, urðu sjúklingar sem fengu atomoxetín ekki varir við versnun á kvíða í samanburði við sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Eftir markaðssetningu hefur mjög sjaldan verið tilkynnt um kvíða og þunglyndi eða depurð og örsjaldan hefur verið tilkynnt um vöðvakippi hjá sjúklingum sem fá atomoxetín (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með einkennum kvíða eða versnun á kvíðaeinkennum, depurð og þunglyndi eða vöðvakippum hjá ADHD-sjúklingum sem fá atomoxetín.

### Börn yngri en 6 ára

Ekki á að nota Atomoxetin Actavis í meðferð hjá börnum yngri en 6 ára því ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi hjá þessum aldurshópi.

### Notkun við öðrum sjúkdómum

Atomoxetin Actavis er ekki ætlað til meðferðar við alvarlegum þunglyndislotum og/eða kvíða vegna þess að niðurstöður úr klínískum rannsóknum hjá fullorðnum með þessa kvilla, sem ekki voru með ADHD, sýndu ekki fram á nein áhrif í samanburði við lyfleysu (sjá kafla 5.1).

### Augnertandi

Ekki er ætlast til þess að hylkin séu opnuð. Atomoxetín ertir augu. Ef innihald hylkis kemst í snertingu við augað skal strax skola það með vatni og leita ráða hjá lækni. Þvo skal hendur og allt mengað yfirborð eins fljótt og unnt er.

### Hjálparefni

#### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Áhrif annarra lyfja á atomoxetín

#### *MAO-hemlar*

Ekki skal nota atomoxetín með MAO-hemlum (sjá kafla 4.3).

#### *CYP2D6 hemlar (SSRI-lyf (t.d. flúoxetín, paroxetín), kínídín, terbínafín*

Hjá sjúklingum sem fá þessi lyf getur útsetning fyrir atomoxetíni 6-8 faldast og  $C_{ss\ max}$  getur verið 3 til 4 sinnum hærra, þar sem það er umbrotið af CYP2D6. Nauðsynlegt getur verið að auka skammta atomoxetíns hægar og þörf getur verið á minni meðferðarskammti hjá sjúklingum sem þegar taka CYP2D6 hemla. Ef ávísað er CYP2D6 hemli eða notkun hans hætt eftir að viðeigandi skammtur af atomoxetíni er fundinn skal endurmeta klíníska svörun og þol hjá sjúklingum til að meta hvort þurfi að aðlaga skammta, ef búið var að stilla sjúklinginn á viðeigandi atomoxetínskammt.

Ráðlagt er að gæta varúðar þegar atomoxetín er notað ásamt mikilvirkum hemlum cytókróm P450 ensíma annarra en CYP2D6 hjá sjúklingum sem eru slakir CYP2D6 umbrjótar, því hættu á klínískt mikilvægri aukningu á útsetningu fyrir atomoxetíni *in vivo* er óþekkt.

#### *Salbútamól (eða aðrir beta<sub>2</sub> örvar)*

Gefa á atomoxetín með varúð sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með stórum skömmtum af salbútamóli sem gefið er með eimgjafa, til inntöku eða í æð (eða öðrum beta<sub>2</sub> örvum), því áhrif á hjarta- og æðakerfið geta aukist.

Mótsagnakenndar niðurstöður varðandi þessa milliverkun hafa komið fram. Salbútamól í æð (600 míkrog. í bláæð gefið á 2 klst.) sem gefið var samhliða atomoxetíni (60 mg tvisvar á dag í 5 daga) olli aukinni hjartsláttartíðni og hækkuðum blóðþrýstingi. Þessi áhrif voru mest áberandi eftir upphaflegu gjöfina af salbútamóli með atomoxetíni en gekk til baka að upphafsgildi eftir 8 klst. Áhrif staks skammts af salbútamóli til innöndunar (200 míkrog.) á blóðþrýsting og hjartsláttartíðni voru hins vegar ekki klínískt mikilvæg þegar atomoxetín var gefið samhliða í stuttan tíma (80 mg einu sinni á dag í 5 daga) í annarri rannsókn hjá fullorðnum, heilbrigðum einstaklingum af asískum uppruna sem voru hraðir umbrjótar á atomoxetín (extensive atomoxetine metabolisers). Eftir endurtekna innöndun salbútamólskammta (800 míkrog) var hjartsláttartíðnin svipuð hvort sem atomoxetín var til staðar eða ekki.

Fylgjast skal með hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi, og aðlaga má skammta af annað hvort atomoxetíni eða salbútamóli (eða öðrum beta<sub>2</sub> örvum), ef fram kemur marktæk hækkun á hjartsláttartíðni eða blóðþrýstingi við samhliðagjöf þessara lyfja.

Aukin hættu á lengingu QT-bils er hugsanleg þegar atomoxetín er gefið með öðrum lyfjum sem valda lengingu QT-bils (eins og sumum geðrofslyfjum, lyfjum við hjartsláttartruflunum í flokki IA og III, moxifloxacín, erytrómýcín, metadóni, meflókín, þríhringlaga þunglyndislyfjum, litíum eða císapríði), lyfjum sem valda ójafnvægi blóðsalta (svo sem tíazíðþvagræsilyfjum) og lyfjum sem hamla CYP2D6.

Hættu á krömpum er hugsanleg við notkun atomoxetíns. Gæta skal varúðar þegar lyf sem vitað er að lækka krampaþröskuld eru notuð samhliða (svo sem þríhringlaga þunglyndislyf eða sértækir serótínínenduruppþökuhemlar, geðrofslyf, fenótíásín eða bútýrófenón, meflókín, klórókín, búprópíón og tramadol) (sjá kafla 4.4). Að auki skal gæta varúðar þegar samhliðagjöf bensodíazepína er hætt vegna hugsanlegra fráhrarfsfloga.

#### *Blóðþrýstingslækkandi lyf*

Nota skal atomoxetín með varúð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum. Vegna hugsanlegrar hækkunar á blóðþrýstingi getur atomoxetín dregið úr áhrifum blóðþrýstingslækkandi lyfja/lyfja sem notuð eru til að meðhöndla háþrýsting. Gæta skal þess að fylgjast með blóðþrýstingi og endurskoða meðferð með atomoxetíni eða blóðþrýstingslækkandi lyfjum ef vart verður við marktækar breytingar á blóðþrýstingi.

#### *Blóðþrýstingshækkandi efni eða lyf*

Vegna möguleika á auknum áhrifum á blóðþrýsting, skal nota atomoxetín með varúð með efnum eða lyfjum sem geta hækkað blóðþrýsting (eins og salbútamóli). Gæta skal þess að fylgjast með blóðþrýstingi og endurskoða meðferð með atomoxetíni eða notkun efna með blóðþrýstingshækkandi áhrif ef vart verður við marktækar breytingar á blóðþrýstingi.

#### *Lyf sem hafa áhrif á noradrenalín*

Lyf sem hafa áhrif á noradrenalín skal nota með varúð þegar þau eru gefin með atomoxetíni vegna hugsanlegra viðbótar- eða samlegðarlyfhrifa. Dæmi um slík lyf eru þunglyndislyf eins og imipramín, venlafaxín og mirtazapín eða lyf við nefstíflum eins og pseudoefedrín eða fenýlefrín.

#### *Lyf sem hafa áhrif á sýrustig í maga*

Lyf sem hækka sýrustig í maga (magnesiumhýdroxíð/álhýdroxíð, ómeprazol) höfðu engin áhrif á aðgengi atomoxetíns.

*Lyf sem eru mikið próteinbundin í plasma*

*In vitro* útruðningsrannsóknir (drug-displacement studies) voru framkvæmdar með atomoxetíni og öðrum lyfjum sem eru mjög mikið próteinbundin við meðferðarþéttni. Warfarín, acetylsalicylsýra, fenýtóín eða díazepam höfðu ekki áhrif á bindingu atomoxetíns við mannaalbúmin. Á svipaðan hátt hafði atomoxetín ekki áhrif á bindingu þessara efna við mannaalbúmin.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Meðganga

Dýrarrannsóknir hafa almennt ekki bent til beinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um notkun atomoxetíns á meðgöngu. Slíkar upplýsingar eru ekki fullnægjandi til að benda til annaðhvort tengsla eða skorts á tengslum á milli atomoxetíns og skaðlegra áhrifa á meðgöngu og/eða brjóstgjöf. Atomoxetín á ekki að nota á meðgöngu nema væntanlegur ávinningur réttlæti mögulega áhættu fyrir fóstrið.

##### Brjóstgjöf

Atomoxetín og/eða umbrotsefni þess eru skilin út í mjólk hjá rottum. Ekki er vitað hvort atomoxetín skilst út í brjóstamjólk. Vegna skorts á upplýsingum skal forðast að gefa konum með barn á brjósti atomoxetín.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Atomoxetín hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Atomoxetín hefur verið tengt aukinni tíðni þreytu, svefndrunga og sundls, í samanburði við lyfleysu, hjá börnum og fullorðnum sjúklingum. Sjúklingum skal ráðlagt að gæta varúðar þegar þeir aka bifreið eða nota hættulegar vélar þar til þeir eru nokkuð vissir um að atomoxetín hafi ekki áhrif á hæfni þeirra.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Börn

##### *Samantekt öryggisupplýsinga*

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá börnum voru höfuðverkur, kviðverkir<sup>1</sup> og minnkuð matarlyst algengustu aukaverkanirnar tengdar atomoxetíni og voru tilkynntar hjá um 19%, 18% og 16% sjúklinga, en leiddu sjaldan til þess að lyfjagjöf væri hætt (tíðni stöðvunar á meðferð var 0,1 % vegna höfuðverkja, 0,2% vegna kviðverkja og 0,0% vegna minnkaðrar matarlystar). Kviðverkir og minnkuð matarlyst eru venjulega skammvinnar aukaverkanir.

Í tengslum við minnkaða matarlyst urðu sumir sjúklingar varir við minni vaxtarhraða snemma í meðferðinni bæði m.t.t. líkamsþyngdar og hæðaraukningar. Eftir þyngdartap og minni hæðaraukningu í upphafi meðferðar náðu sjúklingar við langtímameðferð með atomoxetíni almennt aftur upp þeirri meðal þyngdar- og hæðaraukningu sem spáð var fyrir um, samkvæmt upplýsingum um upphafsgildi hópsins.

Ógleði, uppköst og svefnhöfgi<sup>2</sup> geta komið fram hjá um 10% til 11% sjúklinga, sérstaklega á fyrsta mánuði meðferðar. Þessi einkenni voru hins vegar yfirleitt væg til miðlungs alvarleg og skammvinn og ollu ekki marktæku brottfalli úr meðferð (brottfallstíðni 0,5%).

Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu bæði hjá börnum og fullorðnum, jukust hjartsláttartíðni, þanbils- og slagbilsþrýstingur hjá sjúklingum sem fengu atomoxetín (sjá kafla 4.4).

Dæmi eru um réttstöðulágþrýsting (0,2%) og yfirlið (0,8%) hjá sjúklingum sem taka atomoxetín vegna áhrifa á noradrenvirka taugakerfið. Nota skal atomoxetín með varúð hjá sjúklingum sem hafa einhvern sjúkdóm sem eykur líkur á lágþrýstingi.



Eftirfarandi tafla yfir aukaverkanir er byggð á aukaverkanatilkyningum og rannsóknastofuniðurstöðum úr klínískum rannsóknum og tilkyningum um aukaverkanir hjá börnum og unglíngum eftir markaðssetningu:

Tafla: Aukaverkanir

Áætluð tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $\leq 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Lystarleysi		
Geðræn vandamál		Píringur, skapsveiflur, svefnleysi <sup>3</sup> , æsingur*, kvíði, þunglyndi og depurð*, vöðvakippir*	Sjálfsvígstengdir atburðir, æsingur, óvild, tilfinningaflökt*, geðrof (þ.m.t. ofskynjanir)	
Taugakerfi	Höfuðverkur, svefnhöfgi <sup>2</sup>	Sundl	Yfirlið, skjálfti, mígreni, náladofi*, minnkað snertiskyn*, krampar**	
Augu		Ljósopsstækkun	Þokusýn	
Hjarta			Hjartsláttarónot, sínushraðtaktur, lenging QT bils**	
Æðar				Raynauds fyrirbæri
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Mæði (sjá kafla 4.4)	
Meltingarfæri	Kviðverkur <sup>1</sup> , uppköst, ógleði	Hægðatregða, meltingartruflanir		
Lifur og gall			Hækkun gallrauða í blóði*	Óeðlileg/hækkuð lifrarpróf, gula, lifrabólga, lifrarskaði, bráð lifrabílan*
Húð og undirhúð		Húðbólga, kláði, útbrot	Ofsviti, ofnæmisviðbrögð	
Nýru og þvagfæri				Þvaglátshik, þvagteppa
Æxlunarfæri og brjóst				Standpína, verkur í kynfærum karla
Almennar		Þreyta,	Þróttleysi	

Líffæraflokkur	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til <1/1.000
<b>aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		svefnhöfgi, brjóstverkur (sjá kafla 4.4)		
<b>Rannsókn- niðurstöður</b>	Hækkaður blóðþrýstingur <sup>4</sup> , aukin hjartsláttartíðni <sup>4</sup>	Þyngdartap		

<sup>1</sup>Á einnig við um verki í efri hluta kviðar, magaóþægindi, óþægindi í kvið og óþægindi á uppmagálssvæði.

<sup>2</sup>Á einnig við um slævingu.

<sup>3</sup>Á einnig við um svefnleysi fyrri hluta nætur, um miðja nótt og síðari hluta nætur (snemmvökun).

<sup>4</sup>Hjartsláttartíðni og blóðþrýstingur eru miðuð við mælingar á lífsmörkum.

\*Sjá kafla 4.4.

\*\*Sjá kafla 4.4 og 4.5.

#### Slakir CYP2D6 umbrjótar (CYP2D6 poor metabolisers (PM)):

Eftirfarandi aukaverkanir komu fyrir hjá að minnsta kosti 2% slakra CYP2D6 umbrjóta og voru tölfraðilega marktækt algengari hjá slökum umbrjótum samanborið við hraða CYP2D6 umbrjóta (extensive metabolisers (EM)): matarlyst minnkaði (24,1% hjá slökum umbrjótum, 17,0% hjá hröðum umbrjótum); heildar svefnleysi (þar með talið svefnleysi, miðnæturvaka og svefnleysi fyrri hluta nætur, 14,9% hjá slökum umbrjótum, 9,7% hjá hröðum umbrjótum); heildar þunglyndi (þar með talið þunglyndi, alvarlegt þunglyndi, einkenni þunglyndis, depurð og andleg vanlíðan, 6,5% hjá slökum umbrjótum og 4,1% hjá hröðum umbrjótum); þyngdartap (7,3% hjá slökum umbrjótum, 4,4% hjá hröðum umbrjótum); hægðatregða (6,8% hjá slökum umbrjótum, 4,3% hjá hröðum umbrjótum); skjálfti (4,5% hjá slökum umbrjótum, 0,9% hjá hröðum umbrjótum); ró (3,9% hjá slökum umbrjótum, 2,1% hjá hröðum umbrjótum); fleiður (3,9% hjá slökum umbrjótum, 1,7% hjá hröðum umbrjótum); ósjálfráð þvaglát (3,0% hjá slökum umbrjótum, 1,2% hjá hröðum umbrjótum); tárubólga (2,5% hjá slökum umbrjótum, 1,2% hjá hröðum umbrjótum); yfirlið (2,5% hjá slökum umbrjótum, 0,7% hjá hröðum umbrjótum); árvaka (2,3% hjá slökum umbrjótum, 0,8% hjá hröðum umbrjótum); ljósopstæring (2,0% hjá slökum umbrjótum, 0,6% hjá hröðum umbrjótum). Eftirfarandi tilfelli náðu ekki ofangreindri viðmiðun en eru eftirtektarverð; almenn kvíðaröskun (0,8% hjá slökum umbrjótum, 0,1% hjá hröðum umbrjótum). Að auki kom fram þyngdartap í rannsóknum sem stóðu í allt að 10 vikur, og var meira áberandi hjá slökum umbrjótum (meðaltal 0,6 kg hjá hröðum umbrjótum og 1,1 kg hjá slökum umbrjótum).

#### Fullorðnir

##### *Samantekt öryggisupplýsinga*

Í klínískum rannsóknum á ADHD hjá fullorðnum var hæsta tíðni aukaverkana meðan á meðferð með atomoxetíni stóð í eftirtöldum líffæraflokkum: Meltingarfærum, taugakerfi og geðrænum vandamálum. Algengustu aukaverkanir sem greint var frá voru (≥5%) minnkuð matarlyst (14,9%), svefnleysi (11,3%), höfuðverkur (16,3%), munnþurrkur (18,4%) og ógleði (26,7%). Meirihluti þessara aukaverkana var vægur eða miðlungi alvarlegur og þær aukaverkanir sem oftast var greint frá sem alvarlegum voru ógleði, svefnleysi, þreyta og höfuðverkur. Kvartanir vegna þvagteppu eða þvaglátshiks hjá fullorðnum má hugsanlega tengja atomoxetíni.

Eftirfarandi tafla yfir aukaverkanir er byggð á aukaverkanatilkyningum og rannsóknastofuniðurstöðum úr klínískum rannsóknum og tilkyningum eftir markaðssetningu hjá fullorðnum.

*Tafla: Aukaverkanir*

Áætluð tíðni: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $\leq 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Mjög algengar $\geq 1/10$	Algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$	Sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$	Mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$
<b>Efnaskipti og næring</b>	Minnkuð matarlyst			
<b>Geðræn vandamál</b>	Svefnleysi <sup>2</sup>	Æsingur*, skert kynhvöt, svefnvandamál, þunglyndi og depurð*, kvíði	Sjálfsvígstengdir atburðir, æsingur, óvild og tilfinningaflökt*, eirðarleysi, vöðvakippir	Geðrof (þ.m.t. ofskynjanir)*
<b>Taugakerfi</b>	Höfuðverkur	Sundl, bragðskynstruflun, náladofi, svefnhöfgi (þ.m.t. slæving), skjálfti	Yfirlið, mígreni, minnkað snertiskyn,	Krampar**
<b>Augu</b>			Þokusýn	
<b>Hjarta</b>		Hjartsláttarónot, hraðtaktur	Lenging QT bils**	
<b>Æðar</b>		Andlitsroði, hitasteypur	Kaldir útlimir	Raynauds fyrirbæri
<b>Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti</b>			Mæði (sjá kafla 4.4)	
<b>Meltingarfæri</b>	Munnþurrkur, ógleði	Kviðverkur <sup>1</sup> , hægðatregða, meltingartruflanir, vindgangur, uppköst		
<b>Lifur og gall</b>				Óeðlileg/hækkuð lifrarpróf, gula, lifrabólga, lifrarskaði, bráð lifrabilun*, hækkun gallrauða í blóði*
<b>Húð og undirhúð</b>		Húðbólga, ofsviti, útbrot	Ofnæmisviðbrögð <sup>4</sup> , kláði, ofsakláði	
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>			Vöðvakrampar	
<b>Nýru og þvágfæri</b>		Þvaglátstregða, óeðlilega tíð þvaglát, þvaglátshik, þvagteppa	Bráð þvaglátsþörf	

Líffæraflokkur	Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til <1/1.000
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>		Tíðaþrautir, sáðlátstruflanir, stinningar- vandamál, blöðruháls- kirtilsbólga, verkur í kynfærum karla	Skortur á sáðláti, óreglulegar tíðablæðingar, óeðlileg fullnæging	Standpína
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		Þróttleysi, þreyta, svefnhöfgi, kuldahrollur, taugaspenna, pírringur, þorsti	Kuldatilfinning, brjóstverkur (sjá kafla 4.4)	
<b>Rannsókn- niðurstöður</b>	Hækkaður blóðþrýstingur <sup>3</sup> , aukin hjartsláttartíðni <sup>3</sup>			

<sup>1</sup>Á einnig við um verki í efri hluta kviðar, magaóþægindi, óþægindi í kvið og óþægindi á uppmagálssvæði.

<sup>2</sup>Á einnig við um svefnleysi fyrri hluta nætur, um miðja nótt og síðari hluta nætur (snemmvöknun).

<sup>3</sup>Mælingar á hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi eru miðaðar við mælingar á líffsmörkum.

<sup>4</sup>Á við um bráðaofnæmisviðbrögð og ofsabjúg.

\*Sjá kafla 4.4.

\*\*Sjá kafla 4.4 og 4.5.

#### Slakir CYP2D6 umbrjótar (CYP2D6 Poor Metabolisers (PM))

Eftirfarandi aukaverkanir komu fyrir hjá að minnsta kosti 2% slakra CYP2D6 umbrjóta og voru tölfraðilega marktækt algengari hjá slökum umbrjótum samanborið við hraða CYP2D6 umbrjóta (extensive metabolisers (EM)): þokusýn (3,9% hjá slökum umbrjótum, 1,3% hjá hröðum umbrjótum), munnþurrkur (34,5% hjá slökum umbrjótum, 17,4% hjá hröðum umbrjótum), hægðatregða (11,3% hjá slökum umbrjótum, 6,7% hjá hröðum umbrjótum), taugaspenna (4,9% hjá slökum umbrjótum, 1,9% hjá hröðum umbrjótum), minnkuð matarlyst (23,2% hjá slökum umbrjótum, 14,7% hjá hröðum umbrjótum), skjálfti (5,4% hjá slökum umbrjótum, 1,2% hjá hröðum umbrjótum), svefnleysi (19,2% hjá slökum umbrjótum, 11,3% hjá hröðum umbrjótum), svefntruflanir (6,9% hjá slökum umbrjótum, 3,4% hjá hröðum umbrjótum), svefnleysi um miðja nótt (5,4% hjá slökum umbrjótum, 2,7% hjá hröðum umbrjótum), svefnleysi síðari hluta nætur (3 % hjá slökum umbrjótum, 0,9% hjá hröðum umbrjótum), þvagteppa (5,9% hjá slökum umbrjótum, 1,2% hjá hröðum umbrjótum), stinningarvandamál (20,9% hjá slökum umbrjótum, 8,9% hjá hröðum umbrjótum), röskun á sáðláti (6,1% hjá slökum umbrjótum, 2,2% hjá hröðum umbrjótum), ofsvitnun (14,8% hjá slökum umbrjótum, 6,8% hjá hröðum umbrjótum), kuldi í útlimum (3% hjá slökum umbrjótum, 0,5% hjá hröðum umbrjótum).

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

### Teikn og einkenni

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá bráðri og langvinnri ofskömmun með atomoxetíni einu sér, sem olli ekki dauðsföllum. Algengustu einkennum sem fylgdu bráðri og langvinnri ofskömmun voru einkenni frá meltingarfærum, svefnhöfgi, sundl, skjálfti og óeðlileg hegðun. Einnig hefur verið tilkynnt um ofvirkni og æsing. Teikn og einkenni sem tengjast vægri til miðlungsmikilli örvun á ósjálfráða taugakerfinu (t.d. hraðsláttur, hækkaður blóðþrýstingur, ljósopsstækkun, munnþurrkur) komu einnig fram og tilkynnt hefur verið um kláða og útbrot. Flest tilvik voru væg til miðlungsalvarleg. Í sumum tilfellum atomoxetínofskömmunar hefur verið greint frá krömpum og örsjaldan frá QT-lengingu. Einnig hefur verið greint frá dauðsföllum við bráðaofskömmun með inntöku atomoxetíns og a.m.k. eins annars lyfs.

Reynsla af ofskömmun atomoxetíns í klínískum rannsóknum er takmörkuð.

### Meðferð

Tryggja skal öndunarveg. Lyfjakol gætu verið gagnleg til að draga úr frásogi ef sjúklingurinn kemur innan 1 klst. eftir inntöku. Mælt er með að fylgst sé með hjartslætti og lífsmörkum ásamt viðeigandi meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð. Fylgjast skal með sjúklingnum í minnst 6 klst. Ekki er líklegt að blóðskilun skili árangri við ofskömmun vegna þess að atomoxetín er mjög mikið próteinbundið.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Geðlyf (psychoanaleptics), adrenvirk lyf sem verka á miðtaugakerfið ,  
ATC-flokkur: N06BA09

### Verkunarháttur og lyfhrif

Atomoxetín er mjög sértækur og virkur hemill á noradrenalínferjur fyrir framan taugamót, án þess að hafa bein áhrif á serótónín- eða dópamínferjur, sem er talinn verkunarháttur lyfsins.

Atomoxetín hefur mjög litla sækni í aðra noradrenvirka viðtaka eða aðrar taugaboðefnaferjur eða -viðtaka. Atomoxetín hefur tvö aðal oxunarumbrotsefni: 4-hýdroxýatomoxetín og N-desmetýl-atomoxetín. 4-hýdroxýatomoxetín er jafnvirkur hemill á noradrenalínflutning og atomoxetín, en ólíkt atomoxetíni hefur þetta umbrotsefni einnig einhver hamlandi áhrif á serótónínferjuna. Hins vegar eru áhrifin á þessa ferju líkleg til að vera minniháttar þar sem meirihluti 4-hýdroxýatomoxetíns er umbrotið frekar, þannig að þéttni þess í plasma er miklu lægri (1% af þéttni atomoxetíns hjá sjúklingum sem eru hraðir umbrjótar og 0,1% af þéttni atomoxetíns hjá sjúklingum sem eru slakir umbrjótar). N-desmetýlatomoxetín hefur verulega minni lyfjafræðilega virkni samanborið við atomoxetín.

Það er í lægri þéttni í plasma hjá þeim sem eru hraðir umbrjótar og í sambærilegri þéttni og atomoxetín við jafnvægi hjá þeim sem eru slakir umbrjótar.

Atomoxetín er ekki geðörvunarlyf og er ekki amfetamínafleiða. Í slembiraðaðri, tvíblindri rannsókn hjá fullorðnum, með samanburði við lyfleysu, þar sem tilhneiging til misnotkunar var metin og áhrif atomoxetíns og lyfleysu voru borin saman, tengdist atomoxetín ekki svörunarmynstri sem benti til að lyfið hefði örvandi áhrif eða ylli vellíðan.

### Verkun og öryggi

#### *Börn*

Atomoxetín hefur verið athugað í rannsóknum hjá yfir 5.000 börnum og unglingum með ADHD. Bráðaverkun (acute efficacy) atomoxetíns í meðferð við ADHD var fyrst staðfest í sex slembiröðuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu sem stóðu í sex til níu vikur. Teikn og einkenni ADHD voru metin með því að bera saman meðalbreytingu frá grunnlínu að endapunkti hjá sjúklingum sem fengu meðferð með atomoxetíni eða lyfleysu.

Í öllum sex rannsóknunum sýndi atomoxetín tölfræðilega marktækt betri virkni en lyfleysa við að minnka teikn og einkenni ADHD.

Að auki var sýnt fram á áhrif atomoxetíns við að viðhalda einkennasvörun í samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð í 1 ár hjá yfir 400 börnum og unglingum, framkvæmdri aðallega í Evrópu (um 3 mánuðir af opinni bráðameðferð með eftirfylgjandi 9 mánaða tvíblindri, meðferð með samanburði við lyfleysu). Hlutfall sjúklinga sem fengu bakslag eftir 1 ár var 18,7% (atomoxetín) og 31,4% (lyfleysa). Eftir 1 ár á atomoxetínmeðferð voru sjúklingar sem héldu áfram á atomoxetínmeðferð í 6 mánuði í viðbót ólíklegri til að fá bakslag eða til að finna hluta einkennanna koma fram aftur samanborið við sjúklinga sem hættu virkri meðferð og skiptu yfir í lyfleysu (2% samanborið við 12%). Hjá börnum og unglingum í langtímameðferð skal reglulega meta gildi yfirstandandi meðferðar.

Atomoxetín var virkt í einum skammti á dag og í aðskildum skömmtum gefnum að morgni og síðdegis/snemma kvölds. Atomoxetín gefið einu sinni á dag dró tölfræðilega marktækt meira úr alvarleika ADHD-einkennum í samanburði við lyfleysu samkvæmt mati kennara og foreldra.

#### Rannsóknir með virkum samanburði

Í slembiraðaðri, tvíblindri, 6 vikna rannsókn með samhliða hópum hjá börnum, sem gerð var til að meta verkun atomoxetíns samanborið við hefðbundið hæglosandi metýlfenidat, reyndist samanburðarlyfið tengjast betri svörunartíðni samanborið við atomoxetín. Hlutfall sjúklinga sem taldir voru svara meðferð var 23,5% (lyfleysa), 44,6% (atomoxetín) og 54,4% (metýlfenidat). Bæði atomoxetín og samanburðarlyfið voru tölfræðilega marktækt virkari en lyfleysa og metýlfenidat var tölfræðilega marktækt virkara en atomoxetín ( $p=0,016$ ). Þessi rannsókn útilokaði hins vegar sjúklinga sem svöruðu ekki örvun.

#### Fullorðnir

Atomoxetín hefur verið rannsakað hjá yfir 4.800 fullorðnum sem uppfylltu DSM-IV greiningarviðmið fyrir ADHD. Bráðaverkun atomoxetíns við meðferð hjá fullorðnum var staðfest í sex slembiröðuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu sem stóðu í tíu til sextán vikur. Teikn og einkenni ADHD voru metin með samanburði á meðalbreytingu frá upphafi til loka rannsókna hjá sjúklingum sem fengu annars vegar atomoxetín og hins vegar lyfleysu. Í öllum rannsóknunum sex var atomoxetín tölfræðilega marktækt virkara en lyfleysa við að draga úr teiknum og einkennum ADHD (tafla X). Sjúklingar sem fengu atomoxetín sýndu tölfræðilega marktækt meiri framfarir á CGI-S kvarðanum (Clinical Global Impression of Severity) við lok rannsóknar en sjúklingar sem fengu lyfleysu í öllum sex bráðarannsóknunum og tölfræðilega marktækt meiri framfarir í ADHD-tengdri virkni í öllum bráðarannsóknunum þremur, þar sem hún var metin (tafla X). Langtímaverkun var staðfest í tveimur sex mánaða rannsóknum með samanburði við lyfleysu, en ekki var sýnt fram á hana í þeirri þriðju (tafla X).

Tafla X: Meðalbreytingar á mælingum á verkun í rannsóknum með samanburði við lyfleysu

		Breytingar frá upphafi rannsókna hjá sjúklingum með a.m.k. eitt mæligildi eftir upphaf rannsókna (LOCF)						
Rannsókn	Meðferð	N	CAARS-Inv:SV eða AISRS <sup>a</sup>		CGI-S		AAQoL	
			Meðal-breyting	p-gildi	Meðal-breyting	p-gildi	Meðal-breyting	p-gildi
<b>Bráðarannsóknir</b>								
LYAA	atomoxetín	133	-9,5	0,006	-0,8	0,011	-	-
	lyfleysa	134	-6,0		-0,4			
LYAO	atomoxetín	124	-10,5	0,002	-0,9	0,002	-	-
	lyfleysa	124	-6,7		-0,5			
LYBY	atomoxetín	72	-13,6	0,007	-1,0	0,048	-	-
	lyfleysa	75	-8,3		-0,7			
LYDQ	atomoxetín	171	-8,7	<0,001	-0,8	0,022	14,9	0,030
	lyfleysa	158	-5,6		-0,6		11,1	

LYDZ	atomoxetín	192	-10,7	<0,001	-1,1	<0,001	15,8	0,005
	lyfleysa	198	-7,2		-0,7		11,0	
LYEE	atomoxetín	191	-14,3	<0,001	-1,3	<0,001	12,83	<0,001
	lyfleysa	195	-8,8		-0,8		8,20	
<b>Langtímarannsóknir</b>								
LYBV	atomoxetín	185	-11,6	0,412	-1,0	0,173	13,90	0,045
	lyfleysa	109	-11,5		-0,9		11,18	
LYCU	atomoxetín	214	-13,2	0,005	-1,2	0,001	13,14	0,004
	lyfleysa	216	-10,2		-0,9		8,62	
LYCW	atomoxetín	113	-14,3	<0,001	-1,2	<0,001	-	-
	lyfleysa	120	-8,3		-0,7			

Skammstafanir: AAQoL = Heildarstig á lífsgæðakvarða fyrir fullorðna (Adult ADHD Quality of Life Total Score); AISRS = Heildarstig á einkennamatskvarða rannsakenda (Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale Total Score); CAARS-Inv:SV = Connors matskvarði fyrir ADHD hjá fullorðnum, heildarstig fyrir ADHD einkenni við skimun að mati rannsakenda (Connors Adult ADHD Rating Scale, Investigator Rated, screening version Total ADHD Symptom Score); CGI-S = Klínískt heildarmat á alvarleika (Clinical Global Impression of Severity); LOCF = síðasta mæling framreiknuð (last observation carried forward);.

<sup>a</sup>ADHD einkennakvarðar; niðurstöður sýndar fyrir LYBY rannsóknina eru samkvæmt AISRS; allar aðrar niðurstöður eru samkvæmt CAARS-Inv:SV.

Í næmisgreiningum sem byggðust á framreikningi upphafsgilda fyrir sjúklinga þar sem ekki lágu fyrir neinar mælingar eftir upphaf rannsókna (þ.e. útreikningar byggðust á öllum sjúklingum sem fengu meðferð) voru niðurstöður í samræmi við þær niðurstöður sem sýndar eru í töflu X.

Í greiningum á svörun af klínískri þýðingu í öllum 6 bráðarannsóknunum og báðum árangursríku langtímarannsóknunum, þar sem notaður var fjöldi *a priori* og *post hoc* skilgreininga, sýndu sjúklingar sem fengu atomoxetín alltaf tölfræðilega marktækt hærri svörunartíðni en sjúklingar sem fengu lyfleysu (tafla Y).

*Tafla Y: Fjöldi (n) og hlutfall sjúklinga sem uppfylltu svörunarviðmið í samantektargreiningu á rannsóknum með samanburði við lyfleysu*

	Svörun skilgreind sem bæting um a.m.k. 1 CGI-S stig			Svörun skilgreind sem 40% bæting í CAARS-Inv:SV við endapunkt		
	N	n (%)	p-gildi	N	n (%)	p-gildi
<b>Hópmeðferð</b>						
<b>Samantektargreining á bráðarannsóknunum<sup>a</sup></b>						
atomoxetín	640	401 (62,7%)	<0,001	841	347 (41,3%)	<0,001
lyfleysa	652	283 (43,4%)		851	215 (25,3%)	
<b>Samantektargreining á langtímarannsóknunum<sup>a</sup></b>						
atomoxetín	758	482 (63,6%)	<0,001	663	292 (44,0%)	<0,001
lyfleysa	611	301 (49,3%)		557	175 (31,4%)	

<sup>a</sup>Nær til allra rannsókna í töflu X nema: Við CGI-S greiningu á bráðasvörun voru útilokaðar 2 rannsóknir hjá sjúklingum með fylgisjúkdóma (LYBY, LYDQ); Við CAARS greiningu á bráðasvörun var 1 rannsókn útilokuð þar sem CAARS kvarði var ekki notaður (LYBY).

Í tveimur af bráðarannsóknunum voru rannsakaðir sjúklingar með ADHD sem einnig voru með áfengissýki eða félagsfælni og í báðum rannsóknunum kom fram bati á einkennum ADHD. Í rannsókninni hjá sjúklingum sem einnig voru með áfengissýki sást enginn munur á hópnum sem fengu atomoxetín og lyfleysu með tilliti til notkunar áfengis. Í rannsókninni hjá sjúklingum sem einnig voru með félagsfælni versnuðu einkennum hennar ekki við meðferð með atomoxetíni.

Sýnt var fram á verkun atomoxetíns við að viðhalda svörun í rannsókn þar sem allir þátttakendur fengu fyrst meðferð með virku lyfi í 24 vikur, en síðan var þeim þátttakendum sem sýndu svörun af klínískri þýðingu (skilgreind sem bæting á bæði CAARS-Inv:SV og CGI-S kvörðunum) slembiraðað til að fá annað hvort atomoxetín eða lyfleysu í 6 mánuði til viðbótar, tvíblint. Hærra hlutfall sjúklinga sem

fengu atomoxetín en sjúklinga sem fengu lyfleysu uppfylltu skilgreiningu svörunar af klínískri þýðingu við lok 6 mánaða tímabilsins (64,3 % borið saman við 50,0%;  $p=0,001$ ).

Virgni viðhélst tölfræðilega marktækt betur hjá sjúklingum sem fengu atomoxetín en sjúklingum sem fengu lyfleysu, eins og sást af minni meðalbreytingu á heildarskori samkvæmt AAQoL kvarðanum (Adult ADHD Quality of Life) eftir 3 mánuði ( $p=0,003$ ) og 6 mánuði ( $p=0,002$ ).

#### *Rannsókn á QT/QTc*

Ítarleg QT/QTc-rannsókn sem framkvæmd var hjá heilbrigðum einstaklingum sem voru slakir CYP2D6 umbrjótar sem fengu allt að 60 mg af atomoxetíni tvisvar á dag sýndi að við áætlaða hámarksþéttni voru áhrif atomoxetíns á QTc-bil ekki marktækt öðruvísi en fyrir lyfleysu. Það var örlítill hækkun á QTc- bili með aukinni þéttni atomoxetíns.

## **5.2 Lyfjahlvörf**

Lyfjahlvörf atomoxetíns hjá börnum og unglíngum eru svipuð og hjá fullorðnum. Lyfjahlvörf atomoxetíns hafa ekki verið rannsökuð hjá börnum yngri en 6 ára.

Rannsóknir á lyfjahlvörfum hafa sýnt að atomoxetínhylki og mixtúra, lausn eru jafngild.

#### Frásög

Atomoxetín frásogast hratt og næstum fullkomlega eftir inntöku og nær hámarksþéttni ( $C_{max}$ ) um 1 til 2 klst. eftir gjöf. Heildaraðgengi atomoxetíns eftir inntöku er frá 63% til 94% háð einstaklingsbundnum mismun á umbrotum í fyrstu umferð um lifur. Atomoxetín má taka án tillits til fæðu.

#### Dreifing

Atomoxetín dreifist vel og er mikið (98%) próteinbundið í plasma, aðallega við albúmin.

#### Umbrot

Atomoxetín er aðallega umbrotið fyrir tilstilli cýtókróm P450 2D6 (CYP2D6) ensímkerfisins.

Um 7% einstaklinga af hvítum kynþætti eru með skerta virkni í þessu kerfi (slakir umbrjótar) og hafa því hærri þéttni atomoxetíns í plasma en einstaklingar sem eru með eðlilega virkni (hraðir umbrjótar). Hjá þeim sem eru slakir umbrjótar er flatarmál atomoxetíns undir blóðþéttiferli (AUC) um 10 sinnum stærra og  $C_{SS\ max}$  u.þ.b. 5 sinnum hærra en hjá þeim sem eru með hröð umbrot.

Aðal oxunarumbrotsefnið sem myndast er 4-hýdroxýatomoxetín, en það tengist hratt við glúkúróníð. 4-hýdroxýatomoxetín er jafnvirkt og atomoxetín, en er í plasma í mun lægri þéttni.

Þó 4-hýdroxýatomoxetín myndist aðallega fyrir tilstilli CYP2D6 geta nokkur önnur cýtókróm P450 ensím myndað 4-hýdroxýatomoxetín hjá einstaklingum sem skortir CYP2D6 virkni, en hægar.

Atomoxetín hvorki hindrar né virkjar CYP2D6 í ráðlögðum skömmtum.

Cýtókróm P450 ensím: Atomoxetín olli ekki klínískt marktækri hömlun eða virkjun cýtókróm P450 ensíma, þar á meðal CYP1A2, CYP3A, CYP2D6 og CYP2C9.

#### Brotthvarf

Meðal brotthvarfshelmingunartími atomoxetíns eftir inntöku er 3,6 klst. hjá einstaklingum sem eru hraðir umbrjótar og 21 klst. hjá þeim sem eru slakir umbrjótar. Atomoxetín skilst aðallega út sem 4-hýdroxýatomoxetín-O-glúkúróníð, aðallega með þvagi.

#### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf atomoxetíns eru línuleg á því skammtabili sem rannsakað var, bæði hjá þeim sem eru hraðir umbrjótar og slakir umbrjótar.

#### Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi minnkar úthreinsun atomoxetíns, eykur útsetningu fyrir atomoxetíni (AUC 2-faldast við meðalskerta lifrarstarfsemi og 4-faldast við alvarlega skerta lifrarstarfsemi) og lengir helmingunartíma lyfsins í samanburði við heilbrigða samanburðarhópa með sömu arfgerð þ.e. hröð CYP2D6 umbrot. Hjá sjúklingum með miðlungs- til alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokk B og C), skal minnka upphafs- og markskammta (sjá kafla 4.2).



Meðalþéttni atomoxetíns í plasma hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi var almennt hærri en meðaltalið hjá heilbrigðum samanburðarhópi eins og sást á hækkuðu  $C_{max}$  (7% munur) og auknu  $AUC_{0-\infty}$  (um 65% munur). Eftir að tekið hafði verið tillit til líkamsþyngdar var munurinn á milli hópanna tveggja í lágmarki. Lyfjahvörf atomoxetíns og umbrotsefna þess hjá einstaklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi benda til þess að ekki sé nauðsynlegt að aðlaga skammta (sjá kafla 4.2).

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum eða áhrifum á æxlun og þroska. Vegna skammtatakmarkana sem byggjast á klínískri (eða ýktri lyfjafræðilegri) svörun dýra við lyfinu og einnig mismunandi umbrota milli dýrategunda, leiddu hámarks-skammtar sem dýrin þöndu í forklínískum rannsóknum til atomoxetínútsætningar sem var svipuð eða lítillega hærri en sú sem fékkst hjá sjúklingum með hæg umbrot CYP2D6 við ráðlagða hámarksdagsskammta.

Rannsókn var gerð á ungum rottum til að meta áhrif atomoxetíns á vöxt, þroska taugaviðbragða og kynþroska. Örlítill seinkun á opnun legganga (allir skammtar) og aðskilnað forhúðar (10 mg/kg/dag) og örlítill minnkun á þyngd eistalyppna og sáðfrumufjölda (10 mg/kg/dag) sáust; samt sem áður voru engin áhrif á frjósemi og æxlun.

Þýðing þessara niðurstaðna fyrir menn er óljós.

Ungafullar kanínur voru meðhöndlaðar með allt að 100 mg/kg/dag af atomoxetíni sem var gefið um magaslöngu allt líffæramyndunartímabilið. Við þessa skammta sáust í 1 af 3 rannsóknum fækkun á lifandi fósturum, aukning á fósturvisnun snemma á meðgöngu, lítil aukning á afbrigðilegri gerð hálsslagæðar og vöntun á viðbeinslagæð. Þessar niðurstöður fengust við skammta sem ollu lítilsháttar eitrun hjá móður. Tíðni þessara frávikar er innan þekktra samanburðargilda. Skammtur sem olli engum frávikum var 30 mg/kg/dag. Útsætning (AUC) fyrir óbundnu atomoxetíni hjá kanínum við 100 mg/kg/dag var um það bil 3,3 sinnum (hraðir CYP2D6 umbrjótar) og 0,4 sinnum (slakir CYP2D6 umbrjótar) meiri en hjá mönnum við hámarksdagsskammt sem er 1,4 mg/kg/dag. Niðurstöður í einni af þremur rannsóknunum hjá kanínum voru tvíræðar og þýðing þeirra fyrir menn er ekki þekkt.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### *Innihald hylkis*

Maíssterkjublanda (co-processed) sem inniheldur maíssterkju og forhleypta sterkju

Dímetikon 350 cs

Natríumsterkjuglýkólat (tegund A)

#### *Hylkið sjálf*

Gelatín

Títantvíoxíð (E171)

Fyrir 18 mg: gult járnnoxíð (E172)

Fyrir 25 mg og 40 mg: indigótín (E132) og svart járnnoxíð (E172)

Fyrir 60 mg: indigótín (E132), svart járnnoxíð (E172) og gult járnnoxíð (E172)

Fyrir 80 mg og 100 mg: gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172)

#### *Prentblek*

Gljálakk

Própýlenglýkól

Ammóníakslausn

Svart járnnoxíð (E172)

Kalíumhýdroxíð

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

## 6.3 Geymsluþol

3 ár.

Hylkisílát:

Geymsluþol eftir að umbúðir hafa verið rofnar: 6 mánuðir.

## 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C.

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Ógegnsæjar PVC/PVdC/PVC/álþynnur:

Pakkningastærðir: 7 (10 mg, 18 mg, 25 mg og 40 mg styrkleikar), 28, 30, 56 og 60 hörð hylki.

HDPE hylkisílát með PP-loki:

Pakkningastærðir: 28 og 100 hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Atomoxetin Actavis 10 mg: IS/1/15/131/01

Atomoxetin Actavis 18 mg: IS/1/15/131/02

Atomoxetin Actavis 25 mg : IS/1/15/131/03

Atomoxetin Actavis 40 mg : IS/1/15/131/04

Atomoxetin Actavis 60 mg: IS/1/15/131/05

Atomoxetin Actavis 80 mg : IS/1/15/131/06

Atomoxetin Actavis 100 mg : IS/1/15/131/07

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. maí 2016.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. október 2020.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

4. október 2023.